Aus dem Laboratorium der medizinischen Klinik zu Bonn.

Ueber die Einwirkung der Hidrotica und Antihidrotica auf den Gehalt und die Verteilung der Leukocyten im Blute der Tiere.

Inaugural-Dissertation

bei der

Meldung zum Doctorexamen

der

medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

im Jahre 1897

vorgelegt

von

Emanuel Edelstein

aus **Bingen** am Rhein.

BONN,
Druck von Jean Trapp,
Stiftsgasse 19.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Seinen lieben Eltern!

Seinen lieben Eltern!

Die Frage der künstlichen Veränderung der Leukocytenzahl im Blute der Tiere hat in den letzten Jahren zahlreiche Bearbeiter gefunden. Wie die Untersuchungen ergaben, ist man imstande, durch verschiedene Eingriffe, durch Einverleibung einer Reihe von Substanzen, nach Injektionen von Organextrakten, Bakterienproteinen, in beliebiger Weise die Erscheinungen der Hypo- und Hyperleukocytose im Tierorganismus künstlich zu erzeugen. Bei den grossen Rätseln der biologischen Eigenschaften der Leukocyten, die, wenn auch bereits eine Reihe bedeutsamer Entdeckungen viel zur Aufklärung beigetragen haben, noch der Lösung harren, lässt sich natürlich eine völlig befriedigende Erklärung der Genese der Leukocytose nicht geben. Es herrschen demnach darüber verschiedene mehr oder minder annehmbare Theorien, welche in letzterer Zeit A. Goldscheider und P. Jakob[1]) einer genauen Kritik unterzogen haben. Die genannten Forscher haben sich schliesslich, gestützt auf zahlreiche Versuche und Untersuchungen der Organe von Versuchstieren, teils in frischem, teils in gehärtetem Zustande, eine eigene Anschauung über das Wesen dieser auffälligen Erscheinungen gebildet.

Vor allem handelt es sich wesentlich darum zu entscheiden, ob die weissen Blutkörperchen bei der Hyper- resp. Hypoleukocytose eine thatsächliche Vermehrung resp. Verminderung im gesamtem Gefässsystem erfahren

[1]) Frerichs und Leyden, Zeitschrift für klinische Medizin.

haben, oder ob bei einer in den peripheren Gefässen bestehenden Hyperleukocytose eine dementsprechende Verminderung in den centralen vorhanden sei, und umgekehrt, ob eine periphere Hypoleukocytose durch eine in den centralen Gefässen bestehende Vermehrung etwa kompensatorisch ausgeglichen werde. Letzterer Auffassung, welche eine Stütze findet in den Versuchen von Römer und Rieder[1]), die das Blut um so reicher an Leukocyten fanden, je weiter peripherwärts sie dasselbe untersuchten, neigt sich Schulz zu, welcher nach Injektion von Bakterienproteinen und Culturen die Erscheinungen der Leukocytose beobachtet hatte. Diese Hypothese wird aber von Goldscheider-Jakob energisch bekämpft. Sie weisen auf die zahlreichen Widersprüche und die grossen Differenzen in den von Schulz gewonnenen Resultaten hin, und glauben, dass Schulz zu falschen Ergebnissen gekommen sei, weil er eine Anzahl bestimmter Versuchsbedingungen ausser Acht gelassen hätte. Zwar gaben auch sie zu, dass eine ungleiche Verteilung der Leukocyten in den peripheren und centralen Gefässen zu Gunsten der ersteren auch in der Norm schon vorhanden sei, sie behaupten aber, dass, wenn in den peripheren Gefässen sich eine Leukocytenvermehrung zeige, eine entsprechend hohe Anzahl auch in den centralen nicht vermisst werde; ebenso sei bei der Hypoleukocytose in der ganzen Blutbahn die Leukocytenzahl vermindert.

Die Goldscheider'schen Resultate decken sich mit den von Richter[2]) gefundenen, welcher durch Einverleibung von Zimmtsäure eine Hyperleukocytose hervorrief. Er behauptet gleichfalls, dass eine wirkliche Ver-

---

1) Dr. H. Rieder, Beiträge zur Kenntnis d. Leukocytose.
2) Archiv für experimentelle Pathologie.

mehrung der Leukocyten stattfindet; er fand die Lunge der Versuchstiere vollgepfropft mit Leukocyten, und zwar nicht nur zu einer Zeit, wo die Leukocytose bereits abgenommen hatte, sondern zeitlich mit der Vermehrung der weissen Blutkörper zusammenfallend.

Von wesentlicher Bedeutung für das Verständnis des Wesens der Leukocytose war nun die Beantwortung der Frage nach dem Verbleib der weissen Blutkörperchen bei der Hypo- und dem Herkommen derselben bei der Hyperleukocytose. Auch hier ist eine Einigung der Ansichten noch nicht erzielt. Zunächst könnte ja bei letzterer die Vermehrung der Leukocyten im Blute selbst vor sich gehen. Dieser Anschauung huldigen Buchner und Römer. Nach ihnen üben die in die Lymph- und Blutbahn gelangten Substanzen einen „direkt formativen Reiz“ auf die Leukocyten aus, denn die Vermehrung derselben sei ausschliesslich im Venenblut zu konstatieren, könne also auf eine vermehrte Bildung in den blutbereitenden Organen nicht bezogen werden. Im Gegensatz hierzu konnten Goldscheider und Richter regelmässig auch im Arterienblut eine Leukocytose nachweisen. Es kann sich also nur um eine vermehrte Leukocytenproduction aus den blutbildenden Organen handeln. Auf dieser Ueberlegung fusst die Goldscheider-Jacobsche Theorie. Die Hyperleukocytose ist nach der Auffassung dieser Forscher ein Vorgang, der darin besteht, dass unter der Einwirkung der angewandten Mittel ein vermehrter Transport der weissen Blutkörperchen aus den blutbereitenden Organen in die Blutbahn erfolgt; während die Hypoleukocytose dadurch zustande kommt, dass die Leukocyten aus dem Blut in die Capillaren und kleinsten Gefässe getrieben und dort festgehalten werden. Zur experimentellen Prüfung ihrer Ansicht nahmen sie eine Reihe von histologischen Untersuchungen vor, die zu dem

Ergebnis führten, dass im Stadium der Hypoleukocytose bestimmte Capillargebiete, besonders der Lunge, mit Leukocyten überfüllt sind. Richter sucht auf anderem Wege den experimentellen Nachweis zu erbringen, dass diese Theorie zu Recht bestehe. Er fand, ebenso wie Rieder, dass die Milzexstirpation für die Leukocytose von bedeutendem Einfluss ist, und dass erst nach wiederholten Injektionen bei entmilzten Tieren nur annähernde Grade einer solchen Leukocytose erreicht werden, wie sie eine einmalige Injektion bei normalem Tiere erzeugt. Die Einflüsse der Chemotaxis beherrschen also nach der Goldscheider'schen Theorie die Vorgänge bei der Leukocytose. Er unterscheidet zwischen positiver und negativer Chemotaxis und weist das Vorhandensein beider Processe durch eine Reihe schöner Untersuchungen nach. Hält man an dieser Auffassung fest, so lässt sich sogar nach der Meinung von Goldscheider-Jakob ein Einblick in das Zustandekommen der oft konstatierten Leukocytose bei Infektionskrankheiten gewinnen. Löwit jedoch spricht der Chemotaxis jegliche Rolle ab. Er behauptet, dass die Hyperleukocytose immer nur die Folge einer voraufgegangenen Verminderung oder Auflösung weisser Blutkörper, einer „Leukolyse" sei. Nun existieren aber zahlreiche Untersuchungen, in denen eine Hyperleukocytose ohne voraufgehende Hypoleukocytose erzielt wurde, und ausserdem konnten weder Löwit selbst, noch auch andere, einen Leukocytenzerfall nachweisen. Zerstörung und Neubildung spielen also bei den Vorgängen der Leukocytose, wenn überhaupt, nur eine untergeordnete Rolle. Die chemotaktische Theorie erklärt am ungezwungensten die Erscheinungen derselben, und sie lässt sich auch ausserdem sehr gut in Einklang bringen mit den Ergebnissen von Arbeiten bedeutender Forscher, welche auf die wich-

tige Rolle hinwiesen, die bestimmte, in den Organismus eingeführten Substanzen auf die Leukocyten haben.

Damit wäre in kurzen Zügen der Stand unserer heutigen Anschauung über das Wesen der Leukocytose charakterisirt. Wie gesagt, bauen sich die Theorien auf das Studium der Einwirkung wesentlich von Organsäften Proteinen etc. auf. Viel spärlicher sind dagegen Untersuchungen über den Einfluss verschiedener Arzneimittel auf die Leukocyten des Tierblutes. Nach Pohl [1]) haben Gewürze und Bitterstoffe in kurzer Zeit ein deutliches Ansteigen der Zahl der weissen Blutkörperchen zu folge. Da nach seinen, wie nach den bekannten Binz-Meyerschen Versuchen, die am Menschen angestellt wurden, die subcutane Injection keine Wirksamkeit erkennen liess, die Darreichung per os aber von einer deutlichen Leukocytose gefolgt war, so hält er es für wahrscheinlich, dass in dem lymphatischen Apparaten der Darmwand die Ursprungstätte der die Vermehrung bewirkenden Zellen zu suchen ist.

Rieder fand, dass nach Einverleibung der sog. Blutgifte, Pyrolin, Natrium chloricum mit der Schlundsonde, eine beträchtliche Hyperleukocytose erfolgte. Die Versuche mit Extract. Gentianae, Tct. Myrrhae fielen fast sämmtlich negativ. aus.

Bei dem grossen Interesse, welches die Leukocytosefrage sowohl von klinischem wie von experimentellphysiologischem Standpunkte aus erregt, dürfte wohl jeder Beitrag willkommen sein. Deshalb habe ich mich unter der Leitung meines verehrten Lehrers, Herrn Professor Dr. Bohland, anknüpfend an die Untersuchungen, die in hiesiger Klinik auf Veranlassung von Bohland: Ueber die Einwirkung schweisstreibender und schweisswidriger Mittel auf den Leukocytengehalt des Blutes beim Menschen [2])

1) Archiv für experimentelle Pathologie.

2) Siehe Friedrich Weidner, In.-Dissertation Bonn 896.

angestellt wurden, bemüht, den Einfluss dieser Mittel auch auf das Blut der Tiere nachzuweisen. Bevor ich zur Mitteilung meiner Versuche übergehe, möchte ich kurz das Versuchsverfahren schildern.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen, die ich an den Versuchstagen hungern liess, um unter möglichst gleichen Bedingungen zu arbeiten. Um die Grösse der durch die angewandten Mittel bewirkten Veränderung des Leukocytengehalts zu bestimmen, wurde vor Beginn der Untersuchung stets die Anzahl der Leukocyten bei normalem Tier gezählt, indem ich das Blut durch Einschnitt in die Randvene des zuvor geschorenen, mit Alkohol und Aether gereinigten Kaninchenohres gewann. Wie die Untersuchungen von Reinert[1]) ergaben, sind die Fehler, welche dem Thoma-Zeiss'schen Apparat, mit dem die Zählung vorgenommen wurde, anhaften, nur gering. So z. B. betrugen die variablen oder zufälligen Fehler bei Zählung von 20 000 Zellen nur $^1/_2$ %, während die konstanten Fehler als bedeutungslos sich erwiesen. Darauf injicierte ich das betreffende Mittel subcutan oder gab es per os durch die Schlundsonde. Sollte das Blut der centralen Gefässe oder die Organe des Tieres untersucht werden, so wurden bei lebendem und vorsichtig mit Aether narkotisirtem Tier Thorax und Abdomen geöffnet, einer Mesenterialvene Blut entnommen, so schnell als möglich das Herz abgebunden, und das Blut des rechten Ventrikels untersucht.

Folgende Mittel wurden auf ihre Wirksamkeit geprüft:

1. Natrium salicylicum,
2. Pilocarpin,
3. Phenacetin,

1) Die Zählung der (weissen) Blutkörperchen und deren Bedeutung für Diagnose und Therapie. Leipzig 1891.

4. Antipyrin,
5. Antifebrin,
6. Alkohol.

Die Versuche 3.–8 wurden an Katzen, die übrigen an Kaninchen angestellt. Die einzelnen Mittel ergaben folgende Zahlen:

1. Natr. salicyl.
   5½ Uhr 8340
   0,1 Natr. salicyl. subcut.
   5¾ Uhr 8928
   6 „ 10317
   6½ „ 8929

2. Pilocarpin.
   3 Uhr 10912
   0,005 Pilocarpin subcut.
   3½ Uhr 12400
   4 „ 8630

3. Pilocarpin.
   10¾ Uhr 11937
   0,002 Pilocarp. subcut.
   11½ Uhr 20130.

4. Pilocarpin.
   0,004 Pilocarp. subcut.
   Schweiss, Chloroformtod.
   Rechter Ventrikel: 23709

5. Pilocarpin.
   0,004 Pilocarp. subcut.
   Mesenterialvene 36408.

6. Pilocarpin.
   0,004 Pilocarp. subcut.
   Mesenterialvene: 11509
   Rechter Ventrikel: 5257

Die beiden folgenden Versuche bezweckten, zu untersuchen, wie sich der normale Leukocytengehalt im rechten Ventrikel und der Mesenterialvene verhalte:

7. Katze d. Chloroform getöd.
   Mesenterialvene: 35019
   Rechter Ventrikel 12896

8. Katze d. Chloroform getöd.
   Mesenterialvene: 14380
   Rechter Ventrikel 2380.

Das auffallende Resultat des Versuches 6., wonach der Leukocytengehalt des Mesenterialvenenblutes den des Blutes im rechten Herzen bedeutend übertraf, ist offen-

bar auf unsere Versuchsanordnung zu schieben; wir untersuchten nicht das Blut des lebenden, sondern des eben getöteten Tieres; die beiden Versuche 7 und 8, die an normalen, ohne Pilocarpinbehandlung, durch Chloroform ebenso getöteten Tieren angestellt wurden, zeigen das gleiche Resultat.

9. Phenacetin.
4 Uhr 9226
0,015 Antifebr. per os
$4^{3}/_{4}$ Uhr 11210
$5^{1}/_{4}$ „ 8928

10. Antipyrin.
$2^{3}/_{4}$ Uhr 9922
0,03 Antipyrin per os
$3^{1}/_{2}$ Uhr 12897
4 „ 16150

11. Antifebrin.
6 Uhr 9624
0,015 Phenacetin per os
$6^{3}/_{4}$ Uhr 10030
$7^{1}/_{4}$ „ 6753

12. Antifebrin.
4 Uhr 6150
0,05 Antifebr. per os
$4^{1}/_{2}$ Uhr 7142.
5 „ 4861

Um das schwerlösliche Antifebrin ev. in Alkohol zu lösen, wird zuvor die Wirkung desselben erprobt:

13. Alkohol.
$5^{1}/_{4}$ Uhr 10218
0,1 ccm Alkoh. (1:10) per os
$6^{1}/_{4}$ Uhr 5952.

14. Alkohol.
$4^{3}/_{4}$ Uhr 6452
0.1 ccm Alkoh. (wie oben)
$5^{1}/_{4}$ Uhr 14880
$5^{3}/_{4}$ „ 7142
6 „ 5950

15. Alkohol
$5^{1}/_{4}$ Uhr 9026
0,1 ccm Alkohol (wie oben)
$5^{3}/_{4}$ Uhr 11010
$6^{1}/_{4}$ „ 6150

Unsere Versuche bestätigen vollkommen die Angaben von Horbaczewski und Weidner über die Wirkung des Pilocarpins, Antipyrins, Antifebrins und

Phenacetins. Nach 0,05 Pilocarpin trat eine halbe Stunde nach der Eingabe eine Vermehrung der Leukocyten um 30--76, 4 p.Ct ein. Bedeutend ist auch die Wirkung des Antifebrins, noch klarer tritt die Vermehrung durch Antipyrin zu Tage. Ferner bestätigten wir die von Bohland und Hecker zuerst gefundene Leukocytenvermehrung durch Na. salicyl. Die Vermehrung betrug 43,7 %. Nachdem von Weidner zuerst Phenacetin untersucht worden war, und in einem Versuche besonders eklatant die leukocytenvermehrende Wirkung sich gezeigt hatte, unternahm ich einen Controlversuch, der mich von der Richtigkeit der Angabe überzeugte. Die Leukocyten zeigten in meinem Versuche eine Vermehrung von 22,6 pCt. Von grossem Interesse ist der Alkoholversuch. Während frühere Untersucher, Hirt und Meyer beim Menschen Pohl beim Hunde, eine Einwirkung des Alkohols auf den Leukocytengehalt nicht konstatieren konnten, fand ich in meinem zweiten und dritten Alkoholversuche eine beträchtliche Steigerung der Zahl der weissen Blutkörper. Der erste Alkoholversuch ergiebt zwar ein negatives Resultat, doch lässt sich dieses recht gut durch die Annahme erklären, dass hier bereits die Hyperleukocytose vorüber und bei der Zählung schon die Hypoleukocytose eingetreten war, ein Punkt, auf den ich noch im Laufe meiner Arbeit zurückkommen werde. Uebrigens zeigen die erprobten Mittel alle das interessante und konstante Verhalten, dass unter ihrer Wirkung die anfängliche Steigerung im Leukocytengehalt allmählich schwindet und dass die Zahl der weissen Blutkörperchen schliesslich unter den normalen Wert sinkt, eine Erscheinung, die schon von Goldscheider-Jakob bei ihren Versuchen beobachtet wurde. Was nun die Frage angeht, ob die Leukocytenvermehrung thatsächlich eine Vermehrung sei, oder ob derselben eine Verminderung in den inneren

Organen entspreche, haben wir, um überhaupt die Verteilung im normalen Blute kennen zu lernen, in der Narkose das Blut der Ohrvene, Mesenterialvene und des rechten Herzens untersucht und sind zu folgenden Resultaten gekommen:

16. Normales Kaninchen:
Ohrvene: 7340
Mesenterialvene: 7640
Recht. Ventrikel: 4513

17. Normales Kaninchen:
Ohrvene: 15974
Mesenterialvene: 16369
Recht. Ventrikel: 19146

18. Normales Kaninchen;
Ohrvene: 5750
Mesenterialvene: 6250
Rechtes Herz: 5550

Zu dem letzten Versuche will ich bemerken, dass jede Zahl das Mittel aus einer doppelten Zählung ist.

Wir kommen nun zur Mitteilung unserer Versuche über die Wirkungsweise der antihidrotischen Mittel. Geprüft wurden folgende:

1) Acidum camphoricum
2) Natr. camphoricum
3) Agaricin
4) Secale cornutum
5) Acidum tannicum
6) Atropinum sulfuricum
7) Menthol
8) Chinin.

Bei den einzelnen Mitteln ergaben sich folgende Zahlen:

1) Acid. camphoric.

Die Wirkung der Camphersäure erprobte ich an mir selbst. Ich untersuchte am ersten Tage mein Blut, ohne Camphersäure eingenommen zu haben, und lasse die Normalzahlen hier folgen:

10 Uhr 6940
12 „ 7938
4 „ 12103
7 „ 8300

Den darauf folgenden Tag wurde die Wirkung der Camphersäure erprobt; sie ergab folgende Werte:

2. 10 Uhr 6547
2,0 acid. camphor.
12 Uhr: 6545
1 „ 5158
4 „ 8432
7 „ 6547

Die folgenden Versuche wurden an Kaninchen angestellt.

3. Acid. camphor.
4½ Uhr 5654
0,05 acid. camphor per os
7 Uhr 5650

4. Acid. camphor.
4½ Uhr 6050
0,1 acid. camphor. subcut.
5¾ Uhr 10317

5. Acid. camphor.
3¾ Uhr 7850
0,1 acid. camphor per os
5¾ Uhr 11600

6. Acid. camphor.
11 Uhr 6840
0,1 acid. camphor. subcut.
11½ Uhr 13889

7. Acid. camphor.
10 Uhr 13294
0,1 acid. camphor. subcut.
10½ Uhr 11250
11 „ 7735

8. Acid. camphor.
10 Uhr 8050
0,1 acid. camphor. subcut.
10½ Uhr 6274
11 „ 5203
11½ „ 9726

9. Natrium camphoricum
$4^{3}/_{4}$ Uhr 8931
0,2 Na. camphor. subcut.
$5^{1}/_{4}$ Uhr 7341
$5^{3}/_{4}$ „ 4761
Aethernarkose.
Vena renalis: 5059
Rechter Ventrikel: 9026

10. Na. camphor.
$6^{1}/_{2}$ Uhr 10019
0,3 Na. camphor. subcut.
7 Uhr 5557
Aethernarkose.
Vena renalis: 9424
Rechter Ventrikel: 9928

11. Na. camphor.
$4^{1}/_{2}$ Uhr 13293
0,4 Na. camphor. subcut.
$5^{1}/_{4}$ Uhr 43055

12. Na. camphor.
$5^{1}/_{2}$ Uhr 11507
0,3 Na. camphor. per os.
$6^{1}/_{5}$ Uhr 8829
Aethernarkose!
Rechter Ventrikel: 10114
Mesenterialvene: 3975

13. Na. camphor.
4 Uhr 9226
0,1 Na. camphor. subcut.
$4^{1}/_{2}$ Uhr 5722
$5^{1}/_{4}$ „ 10543

14. Agaricin.
$3^{3}/_{4}$ Uhr 8333
0,0004 Agaricin per os
$4^{1}/_{2}$ Uhr 24830
5 „ 11309

15. Agaricin.
$3^{3}/_{4}$ Uhr 10218
0,0002 Agaricin subcut.
$4^{1}/_{4}$ Uhr 10218
$4^{3}/_{4}$ „ 15880

16. Agaricin.
$4^{3}/_{4}$ Uhr 11607
0,0002 Agaricin per os
$5^{1}/_{2}$ Uhr 31557

17. Agaricin.

Zur Prüfung der Agaricinwirkung wird in folgendem das eigene Blut untersucht. Ich lasse zunächst die Normalwerte folgen:

10 Uhr 7043
12 „ 9444
4 „ 13095
7 „ 10912

18 Agaricin.
10 Uhr 9024
0,01 Agaricin
12 Uhr 7340
4 „ 9915
7 „ 7242

19. Secale cornutum.
4 Uhr 8333
0,02Secal.cornut.subcut
4¾ Uhr 3194, Narkose
Rechter Ventrikel: 3472
Mesenterialvene: 6889

20. Secale cornutum
4½ Uhr 9424
0,01 Secal. cornut. subcut
5 Uhr 6296
5½ „ 10813

21. Acid. tannicum
10 Uhr 11310
0,05 acid. tannic. subcut.
10½ Uhr 6150
11 „ 8240

22. Acid. tannicum
9½ Uhr 11309
0,05 acid. tannic. subcut.
10 Uhr 8920
10½ „ 6934
11 „ 15215

23. Acid. tannicum.
4¾ Uhr 9622
0,1 acid. tannic. subcut.
5½ Uhr 14384

24. Acid. tannicum
4 Uhr 12896
0,1 acid. tannic. subcut.
4½ Uhr 16469
5 „ 30424
5½ „ 12797
6 „ 10998

25. Acid. tannicum
3 Uhr 16269
0,05 acid. tannic. subc.
3½ Uhr 12400
4 „ 11011

26. Acidum tannicum
4¼ Uhr 11309
0,1 acid. tannic. per os
5¼ Uhr 5357
6 „ 19742
6½ „ 11408
7 „ 19721

27. Acidum tannicum
5½ Uhr 7569
0,1 acid. tannic. per os.
6¼ Uhr 5456

28. Acidum tannicum
$4^{3}/_{4}$ Uhr 11111
0,1 acid. tannic. per os
$5^{1}/_{2}$ Uhr 8234
Aethernarkose.
Mesenterialvene: 15079

29. Acidum tannicum
4 Uhr 10714
0,1 acid. tannic. per os
$4^{3}/_{4}$ Uhr 5853
Aethernarkose
Mesenterialvene: 12896

30. Atropinum sulfuricum
$10^{1}/_{4}$ Uhr 9720
0,0001 Atropin subcut.
$10^{3}/_{4}$ Uhr 8530

31. Atropinum sulfuricum.
$11^{1}/_{4}$ Uhr 10120
0,0001 Atropin subcut.
$11^{3}/_{4}$ Uhr 8631

32. Atropinum sulfuricum.
11 Uhr 10200
0,0002 Atropin subcut.
$11^{1}/_{2}$ Uhr 5360
12 „ 10120
$12^{1}/_{2}$ „ 10416

33. Atropinum sulfuricum.
$10^{3}/_{4}$ Uhr 9940
0,0003 Atropin subcut.
$11^{1}/_{4}$ Uhr 5047
$11^{3}/_{4}$ „ 8630
$12^{1}/_{4}$ „ 10010

34. Atropinum sulfuricum
$4^{1}/_{2}$ Uhr 10013
0,0005 Atropin subcut.
5 Uhr 9920
Aethernarkose.
Rechter Ventrikel 11210.

35. Atropinum sulfuricum.
$4^{3}/_{4}$ Uhr 10416
0,0003 Atropin subcut.
$5^{1}/_{4}$ Uhr 7733

36. Atropinum sulfuricum
$4^{3}/_{4}$ Uhr 6340
0,0004 Atropin subcut
$5^{1}/_{4}$ Uhr 4761
Aethernarkose.
Rechter Ventrikel 7938

37. Atropinum sulfuricum.
$4^{3}/_{4}$ Uhr 11111
0,0002 Atropin subcut.
$5^{3}/_{4}$ Uhr 7733
Aethernarkose.
Rechter Ventrikel 12300
Mesenterialvene 4464.

38. Menthol.
4 1/2 Uhr 12500
0,03 Menthol. subcut.
5 1/4 Uhr 7638
Aethernarkose.
Mesenterialvene: 15376
Rechter Ventrikel: 9820

39. Menthol.
3 Uhr 10912
0,03 Menthol. subcut.
3 1/2 Uhr 5753

40. Menthol.
4 Uhr 9226
0,03 Menthol. subcut.
4 1/2 Uhr 5853.
Aethernarkose.
Mesenterialvene 7607.

41. Chininum sulfuricum.
4 Uhr 11904
0,02 Chinin. subcut.
4 3/4 Uhr 8531
5 1/4 „ 7735
Aethernarkose.
Mesenterialvene 8928
Rechter Ventrikel 7440

42. Chininum sulfuricum.
4 Uhr 8730.
0,02 Chinin. subcut.
4 3/4 Uhr 6448
5 1/4 „ 5952
Aethernarkose.
Mesenterialvene 9920.
Rechtes Herz 7043.

43. Chininum sulfuricum.
3 1/2 Uhr 6150
0,05 Chinin. subcut.
4 Uhr 9920
4 1/2 „ 10515
5 „ 10912
5 1/2 „ 10912
6 „ 9979

Zum Schlusse lasse ich noch die beim Kaninchen gefundenen Normalwerte folgen:

11	Uhr	9664
2	„	7930
4	„	7336
6	„	7336
Mesenterialvene:		7340

Bekannt war schon durch die Versuche von Binz, dass Chinin imstande ist, die im Blute kreisenden Leukocyten in ihrer Zahl zu vermindern.

Ich unternahm nochmals eine Prüfung dieses wichtigen Arzneimittels und konnte ebenfalls seine leukocytenvermindernde Wirkung feststellen. Die Versuche ergaben eine Verringerung um 28,9—37,8 pCt. Sehr interessant ist der letzte Chininversuch. Nach der Injektion der zu grossen Dosis von 0,05 Chinin zeigt sich merkwürdiger Weise eine Vermehrung des Leukocytengehaltes um mehr als 4000, welche stundenlang anhält. Diese überraschende Thatsache erklärt sich folgendermassen: Grosse Dosen der Arzneimittel, welche für gewöhnlich eine Hypoleukocytose veranlassen, rufen eine Hyperleukocytose hervor. Diesen äusserst interessanten Befund habe ich nicht nur bei Chinin gemacht, sondern bei vielen Medikamenten; ich werde im Verlauf der Besprechung darauf zurückkommen. Was die Wirkung des Atropins betrifft, so lagen bisher nur Angaben von Horbaczewski vor, welcher in drei Versuchen nach 1 mgr. Atrop. sulfur. 4—5 Stunden später die Leukocyten um 14,5 pCt. — 16,6 pCt. sich verringern sah. In Weidners Versuchen, bei denen 0,001 gr. Atrop. sulfur. in wässeriger Lösung angewendet wurden, ergab sich eine beträchtliche Ab-

nahme der weissen Blutkörperchen um 45,08 pCt. zwei Stunden nach der Einnahme, während in den Versuchen, bei denen Atropin in gleicher Dosis in Pillen verabreicht wurde, einmal die Verringerung um 18,2 pCt. betrug und bis zum Abend anhielt. Auch diese Resultate stimmen mit den von mir gefundenen überein. Meine Versuche ergaben eine Leukocytenverminderung bis beinahe 50 pCt. Die übrigen Mittel wurden von Weidner zuerst einer Prüfung unterzogen. Das in neuerer Zeit an Stelle des Atropins vielfach angewendete Agaricin übte in diesen Versuchen eine deutlich vermindernde Wirkung auf die Leukocyten aus. Diese Resultate weichen von denen, welche ich bei Tieren gefunden, beträchtlich ab. Ich fand noch 0,0002—0,0004 Agaricin eine Vermehrung der Leukocyten um 5000—20,000, während eine Untersuchung, die ich an eigenem Blute nach Einnahme von 0,01 Agaricin vornahm, eine Verminderung bis zu 22,2 pCt. ergab. Worauf dieses abweichende Verhalten beruht, habe ich nicht ermitteln können. Eine besonders starke Herabsetzung des Leukocytengehaltes, bis zu 58 pCt., fand Weidner nach Anwendung eines der zuverlässigsten antihidrotischen Mittel, der Kampfersäure, eine Thatsache, welche sowohl in den Untersuchungen, die ich an eigenem Blute vorgenommen, als in den bei Tieren veranstalteten, wo sich eine Herabminderung bis beinahe 50 pCt. konstatieren liess, seine Bestätigung findet. Meine ersten drei Versuche mit Kampfersäure widersprechen nicht. Wie man sieht, habe ich in dem ersten Versuche erst nach zweieinhalb Stunden untersucht, wo die Zahl der Leukocyten offenbar zur Norm zurückgekehrt war; in dem zweiten und dritten Versuche dagegen war bereits schon der Umschlag nach der positiven Seite hin erfolgt, das heisst, es war bereits eine Hyperleukocytose eingetreten. Es sinkt nämlich, wie die Versuche auch mit den übrigen

Arzneimitteln ergaben, die Zahl der Leukocyten bei Anwendung der Antihidrotica stetig, nimmt dann langsam wieder zu, steigt über die Norm und erreicht dann später ihre normale Höhe wieder. Von den älteren, als Antihidrotika weniger noch gebräuchlichen Arzneimitteln, erwiesen sich besonders wirksam gegenüber den Leukocyten des Secale cornutum und die Gerbsäure. Bei den Versuchen mit ac. tannic. zeigte sich ausserdem wieder schlagend die bereits oben mehrfach erwähnte Thatsache, dass grössere Dosen statt einer Verminderung des Leukocytengehaltes eine Vermehrung bewirken, eine Erscheinung, welche als eine beginnende Vergiftung gedeutet werden muss. Besonders erwähnen möchte ich zum Schlusse die Versuche mit Menthol, das in neuerer Zeit wiederholt als Antihidroticum empfohlen worden ist. Bereits Binz und seine Schüler hatten den leukocytenvermindernden Einfluss des Menthols konstatiert. Weidner konnte in zwei Versuchen diese Angabe bestätigen, während ein Versuch kein positives Resultat lieferte. Meine Versuche fielen alle positiv aus. Es zeigte sich nach subcutaner Injektion von 0,03 Menthol eine Verminderung der Leukocyten um mehr als 50 pCt.

Fassen wir die Versuche zusammen, so dürfen wir als Ergebnis derselben folgendes bezeichnen:

1) Die Hidrotica sind auch in Bezug auf ihre Wirkung auf die Leukocyten Antagonisten der Antihidrotica; während die Hidrotica eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen bewirken, veranlassen die Antihidrotica eine Verminderung der Leukocyten im Blute.

2) Grosse Dosen der Mittel, welche für gewöhnlich eine Hypoleukocytose veranlassen, rufen eine Hyperleukocytose hervor.

Was nun die Verteilung der weissen Blutkörperchen in verschiedenen Partieen des Gefässsystems betrifft, so haben zwei unserer Versuche an normalen Tieren ergeben, dass, wie nach den Angaben von Römer, Rieder, Goldscheider und Jakob zu erwarten war, das Blut in den Ohrvenen reicher an Leukocyten war, als das Blut im rechten Herzen. Der dritte Versuch an normalem Tier, der ein entgegengesetztes Resultat giebt, ist nicht ganz beweiskräftig, weil das Tier mit 16000 Leukocyten im cmm Blut nicht als ganz normal zu bezeichnen ist. In allen drei Versuchen aber ergab das Blut einer Mesenterialvene einen höheren Leukocytengehalt als das der Ohrvene, ein Resultat, das den früheren Beobachtungen der genannten Autoren widerspricht; unsere Kaninchen hatten, wie schon oben bemerkt, vor dem Versuche stets mindestens 12 Stunden gehungert.

Unsere Versuche über die Leukocytenverteilung bei der durch die erwähnten Medikamente hervorgerufenen Hypoleukocytose ergaben, dass das Blut im rechten Herzen unter 10 Versuchen 9mal reicher, und zwar erheblich reicher an Leukocyten war, als das Blut in den Ohrvenen, nur in 1 Versuche ärmer an Leukocyten.

Das Blut einer Mesenterialvene war in 11 Versuchen 10mal meist sehr bedeutend reicher an Leukocyten als das der Ohrvene und einmal ärmer.

Wir müssen deshalb eine ungleiche Verteilung der Leukocyten im Gefässsystem während der von uns hervorgerufenen Hypoleukocytose als erwiesen ansehen, es hat eine starke Ansammlung der Leukocyten in den centralen Gefässen stattgefunden; ob nun auch, wie dies von Goldscheider und Jakob konstatiert, eine noch stärkere Anhäufung von Leukocyten in den Capillaren der Lunge bei unseren Versuchen zu finden ist, müssen weitere mikroskopische Untersuchungen noch ergeben.

Am Schlusse der Arbeit erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Bohland für seine ebenso liebenswürdige als lehrreiche Unterstützung bei der Anstellung der Versuche und der Durchsicht der Arbeit meinen besten Dank auszusprechen; nicht minder fühle ich mich ihm zum Danke verpflichtet für das freundliche Entgegenkommen, das ich während meiner Stellung als Amanuensis in der medizinischen Ambulanz bei ihm fand.

Vita.

Geboren wurde ich, Emanuel Edelstein, israel. Confession, zu Bingen a. Rh. am 27. Juli 1872 als Sohn des Kaufmannes Louis Edelstein und seiner Gattin Rosalie geb. Kahn. Meine erste Schulbildung erhielt ich in der jetzt zum Progymnasium erweiterten, damaligen Realschule II. Ordnung meiner Vaterstadt, die ich mit dem Berechtigungszeugnis zum einjährig-freiwilligen Dienst verliess. Nach privater Vorbereitung wurde ich nach bestandener Prüfung in die Untersecunda des hiesigen königl. Gymnasiums aufgenommen und erhielt nach vierjährigem Besuche Ostern 1893 das Reifezeugnis. Seit der Zeit gehöre ich der medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität an. Im Februar 1895 bestand ich das tentamen physicum und am Ende des Winterhalbjahres 1897 das examen rigorosum.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Binz, Bohland, Doutrelepont, Eigenbrodt, Finkler, Fritsch, Hertz †, Jores, Kekule von Stradonitz †, Koester, Krukenberg, Leo, Ludwig, Jürgen Bona Meyer †, Nuss-

baum, Pelman, Peters, Pflüger, Pletzer, Rieder, Saemisch, Schede, Schiefferdecker, Schmidt, Schultze, Strasburger, Trendelenburg, Ungar, von la Valette St. George, Witzel.

Allen diesen hochverehrten Herren meinen besten Dank!